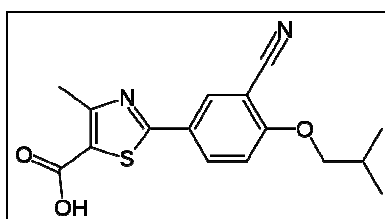


**RIVALUTAZIONE
RICHIESTA DI INSERIMENTO DI UN NUOVO FARMACO
NEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE**

1 FARMACO PROPOSTO:

Denominazione e principio attivo: Adenuric® (febuxostat)



Forma farmaceutica e via di somministrazione: compresse rivestite con film

Dosaggio: 80 mg e 120 mg

Posologia: la dose orale raccomandata di ADENURIC è di 80 mg una volta al giorno e l'assunzione può avvenire indifferentemente sia vicino sia lontano dai pasti. Con valori sierici di acido urico > 6 mg/dL (357 µmol/L) dopo 2-4 settimane, può essere presa in considerazione l'assunzione di ADENURIC 120 mg una volta al giorno.

ADENURIC agisce abbastanza rapidamente da consentire una nuova determinazione dell'acido urico sierico dopo 2 settimane. L'obiettivo terapeutico è ridurre e mantenere il livello d'acido urico sierico a valori inferiori a 6 mg/dL (357 µmol/L).

Per la profilassi delle riacutizzazioni della gotta è raccomandato un periodo di trattamento di almeno 6 mesi.

Popolazioni speciali

Soggetti anziani: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei soggetti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale: l'efficacia e la sicurezza del medicinale non sono state determinate in maniera completa nei pazienti con insufficienza renale di grado severo (clearance della creatinina <30 ml/min, vedere paragrafo 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve o moderato.

Insufficienza epatica: l'efficacia e la sicurezza di febuxostat non sono state studiate nei pazienti con insufficienza epatica di grado severo (classe C di Child Pugh). La dose raccomandata per i pazienti con insufficienza epatica di grado lieve è di 80 mg. Sono disponibili informazioni limitate relativamente all'uso del medicinale in pazienti con insufficienza epatica di grado moderato.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia di ADENURIC nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione

Uso orale. ADENURIC deve essere somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

Proposto per l'inserimento in PTR:

Nuovo farmaco X

2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

Trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa). Adenuric è indicato negli adulti.

In realtà, la prescrizione di Adenuric® a carico del SSN è limitata (**Nota 91**) alle seguenti condizioni patologiche:

- trattamento dell'iperuricemia cronica con anamnesi o presenza di tofi e/o di artrite gottosa in soggetti che non siano adeguatamente controllati con allopurinolo o siano ad esso intolleranti

3 TIPO DI REGISTRAZIONE (N, M, PD, EMA):

AIC	039538018
AZIENDA	Menarini International Operation Luxembourg S.A
CLASSE	A
RICETTA	RR - medicinale soggetto a prescrizione medica
ATC	M04AA03 - Febuxostat
PRINCIPIO ATTIVO	Febuxostat
GRUPPO TERAP.	Antigottosi
PREZZO	44,66€ (29,98€ ex factory)
Nota AIFA / Piano Terapeutico	91 / No
Codice EMA	EU/1/08/447/001
Data di prima commercializzazione	02/12/2010
DDD	orale 80 milligrammi
Tipo di Registrazione	Specialità medicinale con registrazione europea
Periodo di validità	36 mesi

4 MOTIVAZIONE ALLA RICHIESTA:

4.1 Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco proposto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

La gotta è dovuta alla precipitazione di cristalli di urato nei tessuti e alla conseguente risposta infiammatoria. La fase acuta solitamente causa una monoartrite distale molto dolorosa ma può anche provocare la distruzione delle articolazioni e lo sviluppo di depositi sottocutanei (tofi) così come calcoli e danni renali. La gotta colpisce circa il 5% della popolazione (dato europeo). Nonostante costituisca un prerequisito, l'iperuricemia (generalmente definita da concentrazioni sieriche di urato > 7 mg/dl) non porta inevitabilmente a gotta. L'acido urico, il prodotto finale del metabolismo purinico, è relativamente insolubile se paragonato ai suoi precursori ipoxantina e xantina e i normali livelli sierici di urato si avvicinano al limite di solubilità. Nella maggior parte dei pazienti con gotta, l'iperuricemia è conseguenza di una minore escrezione piuttosto che di una sovrapproduzione di urato. L'urato tende a cristallizzare con il freddo o in condizioni di acidità. I neutrofili che fagocitano i cristalli di urato liberano mediatori dell'infiammazione che abbassano il pH locale e inducono un'ulteriore precipitazione di urato. L'obiettivo del trattamento è quello di diminuire i sintomi dell'attacco acuto, ridurre il rischio di attacchi ricorrenti e diminuire i livelli sierici di urato.

Febuxostat è un inibitore non purino simile e strettamente selettivo della XANTINO OSSIDASI, a differenza del meno selettivo allopurinolo. Inoltre ha una potenza da 10-30 volte maggiore rispetto all'allopurinolo. Ha

un inizio rapido dopo due settimane e non è influenzato dal cibo. L'emivita è di 5-8 ore e viene assunto in mono-somministrazione. Per i pazienti intolleranti all'allopurinolo o che hanno presentato la sindrome idiosincrasia cellulo-mediata da allopurinolo non esiste alcun trattamento farmacologico sostitutivo; inoltre per i pazienti intolleranti dal punto di vista gastro-intestinale non è possibile somministrare allopurinolo in fiale per mancata disponibilità di tale formulazione in Italia; perciò febuxostat è una valida scelta terapeutica per queste tipologie di pazienti.

5 Standard di trattamento

L'allopurinolo, un analogo purinico dell'ipoxantina, rappresenta il farmaco di scelta per la riduzione dei livelli di urato. Agisce inibendo la xantino-ossidasi (XO) enzima che catalizza la trasformazione dell'ipoxantina in xantina e di quest'ultima in acido urico. L'allopurinolo riduce la formazione dell'acido urico anche perché l'inibizione della XO fa sì che aumentino le quantità di ipoxantina e xantina riutilizzabili nel ciclo metabolico delle purine. Ciò, per un meccanismo di retroinibizione, determina una riduzione della sintesi de novo delle purine. Riducendo la formazione di acido urico, l'allopurinolo determina un abbassamento delle concentrazioni di questo nei fluidi dell'organismo e nelle urine, a differenza degli uricosurici che aumentando l'escrezione renale dell'acido urico ne aumentano le concentrazioni a livello urinario. La riduzione delle concentrazioni di acido urico/urato permette la mobilizzazione e la dissoluzione dei depositi di urati nella pelle, nelle ossa, nelle articolazioni e nel tessuto renale-interstiziale. Può essere somministrato alla dose di 300 mg/die e se necessario aumentato fino ad un massimo di 800 mg/die suddiviso in 2-3 somministrazioni. E' generalmente ben tollerato, ma nel 5% dei casi possono verificarsi reazioni avverse alcune delle quali sono pericolose per la vita come la sindrome di ipersensibilità all'allopurinolo (AHS).

I farmaci uricosurici (probenecid, fenofibrato, losartan) non sono disponibili in Italia per questa indicazione.

6 Vantaggi del nuovo farmaco rispetto allo standard di trattamento

- Si somministra una sola volta al giorno
- Più selettivo per la xantino ossidasi e più potente rispetto all'allopurinolo
- Non richiede aggiustamento posologico in pazienti con insufficienza renale e/o epatica
- Non interagisce con il warfarin

7 Evidenze aggiornate disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica (allegato 1)

L'efficacia di Adenuric è stata testata in 2 studi registrativi di fase III APEX e FACT per la cui analisi si rimanda al documento regionale n. 130 dell'aprile 2011 in cui si conclude: *“Benché il febuxostat si sia dimostrato superiore all'allopurinolo sull'endpoint surrogato della riduzione dei livelli sierici di urato in pazienti con gotta, i dati ad oggi disponibili non consentono di stabilire la sua efficacia clinica a lungo termine. Anzi, il farmaco si è dimostrato inferiore all'allopurinolo su misure di esito clinicamente rilevanti come gli attacchi di gotta (endpoint secondario) e la qualità della vita.*

Il febuxostat non sembra apportare vantaggi neppure in termini di sicurezza (maggiore incidenza di reazioni avverse) e resta da chiarire il suo ruolo nel determinare l'insorgenza di gravi problemi cardiovascolari.

Tenuto conto delle scarse prove di efficacia, del profilo di sicurezza critico, del costo elevato e della disponibilità di valide opzioni terapeutiche per la medesima patologia, la CRF esprime parere negativo all'inserimento del febuxostat nel PTR.

Si raccomanda ai Servizi Farmaceutici una stretta sorveglianza della nota AIFA 91 e dell'andamento delle prescrizioni di febuxostat.”

Nel 2013, la CF AVEC ha ricevuto la richiesta di rivalutare il farmaco per un suo inserimento in PTR alla luce:

- della *“disponibilità di lavori scientifici post registrazione che dimostrano l'assenza di effetti cardiovascolari significativi;*
- *pazienti intolleranti all'allopurinolo o addirittura che hanno presentato la sindrome idiosincrasica cellulo-mediata da allopurinolo non esiste alcun trattamento farmacologico sostitutivo;*
- *per i pazienti intolleranti dal punto di vista gastro-intestinale non è possibile somministrare l'allopurinolo in fiale per mancata disponibilità di tale formulazione in Italia.*

Quindi per pazienti intolleranti all'allopurinolo nefropatici, iperuremici eventualmente con litiasi uratica e/o nefropatia gottosa, il febuxostat sia una valida scelta terapeutica”

Tenuto conto di tale richiesta vengono analizzate le evidenze di letteratura citate e aggiornate, in particolare:

- Becker et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R63
- Jackson et al. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age BMC Geriatrics 2012, 12:11
- Johnson R.J. et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? NDT March 29, 2013

A cui si aggiunge:

- White W.B. Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Comorbidities Am Heart J 2012;164:14-20 (Studio CARES)

Sono poi state pubblicate nel 2013:

- "Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione della gotta" Reumatismo, 2013; 65 (1):5-24.
- Francisca Sivera et al. Multinational evidence-based recommendation for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of broad panel of rheumatologists in the 3e initiative Ann Rheum Dis published online July 18, 2013

Si prendono pertanto in esame i documenti sopracitati.

➤ Studio CONFIRMS: Sono stati randomizzati 2.269 pz. suddivisi in 3 bracci febuxostat 40mg/die (n=757), febuxostat 80 mg/die (n=756) e allopurinolo 200/300mg/die (n=755). I pazienti inclusi avevano un'età compresa tra 18-65 anni con diagnosi di gotta e livelli sierici di urati ≥ 8.0 mg/dL. Il 35% dei soggetti inclusi presentava insufficienza renale media o moderata.

Durante i 30 giorni del periodo di washout nei soggetti che già assumevano terapie che abbassano i livelli di acido urico e per tutti i 6 mesi dello studio, tutti i soggetti hanno assunto per la profilassi degli attacchi acuti di gotta o colchicine, 0.6 mg daily o naproxene, 250 mg due volte/die.

L'end-point primario (livelli sierici di urato $< 6,0$ mg/dL alla visita finale) è stato raggiunto dal 45% con febuxostat 40 mg, dal 67% con febuxostat 80 mg e dal 42% con allopurinolo 200 mg (pazienti con insufficienza renale moderata) o 300mg, ma tali risultati nell'articolo non risultano tabulati come di consuetudine. Per quanto riguarda gli end-point secondari, nella sotto popolazione con insufficienza renale febuxostat è risultato superiore nel raggiungimento del target (72%) rispetto a febuxostat 40 mg (50%) e ad allopurinolo 200/300mg (42%).

Gli attacchi di gotta nel corso del trattamento (10-15%) si sono verificati in tutti e 3 i gruppi di trattamento prevalentemente nei primi 2 mesi, ma in misura minore nel gruppo trattato con allopurinolo e si sono manifestati soprattutto nei soggetti che non avevano partecipato a precedenti studi di estensione in aperto con terapie che abbassano i livelli di acido urico.

➤ Lo studio di Jackson pubblicato su Geriatrics analizzava i dati della sottopopolazione anziana (n=374) inclusa nello studio CONFIRMS. E' risultato che il target è stato raggiunto rispettivamente dal 47% (allopurinolo), 62% (febuxostat 40 mg) e 82% (febuxostat 80 mg). La quasi totalità della popolazione anziana presentava insufficienza renale lieve o moderata e la risposta al trattamento da parte di questa ulteriore sottopopolazione è apparsa migliore con febuxostat 80 mg.

Dal punto di vista della sicurezza, gli eventi avversi si sono manifestati nel 56% dei soggetti senza differenze tra i diversi gruppi di trattamento e nella sotto popolazione anziana.

➤ L'articolo di Johnson è una full review che prende in esame le evidenze di letteratura pubblicate affermando che mentre gli studi suggeriscono che febuxostat può essere sicuro in CKD, una cautela da osservare tenuto conto che tutti gli inibitori delle xantine ossidasi possono aumentare i livelli urinari di xantina, che possono essere nefrotossici. Di conseguenza, se gli inibitori della xantina ossidasi sono somministrati a soggetti con CKD, la terapia dovrebbe essere iniziata con una bassa dose e il dosaggio aumentato lentamente dopo 4-8 settimane.

➤ Studio CARES: è uno studio ancora in corso che si concluderà nel 2018 e che prevede di verificare la sicurezza a lungo termine di febuxostat e allopurinolo includendo 7500 soggetti con gotta e elevato rischio di eventi CV uomini e donne di età rispettivamente ≥ 50 e ≥ 55 anni, tenuto conto che negli studi registrativi di fase III con febuxostat che hanno incluso più di 5.000 pazienti con gotta, hanno rivelato una quota di

eventi cardiovascolari maggiori (MACE) inclusi morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale in entrambi i gruppi (febuxostat 0.74/100 pazienti/anno 95% CI 0.36-1.37 e allopurinolo 0.60/100 pazienti/anno 95% CI 0.16-1.53).

Lo studio prevede 3 bracci di trattamento:

- febuxostat 40 mg con la possibilità di aumentarlo fino a 80 mg in assenza di raggiungimento del target ≤ 6 mg/dL con il dosaggio più basso
- allopurinolo 200 mg con la possibilità di aumentarlo fino a 400 mg in assenza di raggiungimento del target ≤ 6 mg/dL per soggetti con insufficienza renale moderata
- allopurinolo 300 mg con la possibilità di aumentarlo fino a 600 mg in assenza di raggiungimento del target ≤ 6 mg/dL per soggetti senza CDK o con insufficienza renale lieve.

L'end-point primario composito è il tempo dalla randomizzazione all'occorrenza di un MACE inteso come morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus e angina instabile richiedente urgente rivascolarizzazione coronarica. Lo studio è disegnato per rilevare al massimo 624 MACE e nel 2012 aveva randomizzato 1/3 dei pazienti previsti.

➤ Le Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione della gotta 2013 conclude affermando: "febuxostat è un farmaco ipouricemizzante efficace (livello Ia) nei pazienti con gotta, e a dosaggi pari o superiori a 80 mg ha dimostrato un'efficacia superiore ad allopurinolo al dosaggio massimo di 300 mg nel ridurre l'uricemia a breve termine (livello Ia). La terapia con febuxostat si è dimostrata sicura rispetto ad allopurinolo anche in pazienti con insufficienza renale lieve o moderata."

➤ Le Multinational evidence-based recommendation del 2013 nel trattamento della gotta confermano allopurinolo come trattamento di prima scelta con forte consenso tenuto conto della sua sicurezza, efficacia e costo e presentano febuxostat (40-120 mg) come alternativa terapeutica in soggetti intolleranti e che non rispondono all'allopurinolo. In pazienti con insufficienza lieve o moderata l'allopurinolo può essere usato con un attento monitoraggio degli eventi avversi iniziando con un dosaggio basso (50-100 mg) aumentandolo fino a target. Febuxostat è un'alternativa che non necessita di aggiustamento di dosaggio.

8 Eventuali criteri di inclusione ed esclusione dal trattamento con il farmaco proposto

Criteri di inclusione: Nota 91

Criteri di esclusione: età < 18 anni

9 Profilo di sicurezza del farmaco

Le reazioni avverse segnalate più comunemente negli studi clinici (4.072 soggetti trattati almeno con una dose da 10 mg a 300 mg) e nell'esperienza post-marketing sono attacchi acuti di gotta, alterazioni della funzionalità epatica, diarrea, nausea, cefalea, eruzioni cutanee ed edema. Queste reazioni avverse sono state per lo più di lieve o moderata gravità.

Le ADR più preoccupanti che si sono verificate nei pazienti trattati con febuxostat sono state di tipo cardiovascolare; esse sono state analizzate secondo i criteri dell'*Antiplatelet Trialists Collaboration* (APTC) come eventi primari (incidenza combinata di morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale, arresto cardiaco non fatale) e secondari (angina, rivascolarizzazione, attacco ischemico transitorio, eventi trombotici vascolari di tipo venoso o dell'arteria periferica, insufficienza cardiaca congestizia): nel gruppo del febuxostat, l'incidenza degli eventi primari è risultata 4-5 volte maggiore rispetto a quella registrata nel gruppo dell'allopurinolo anche quando calcolata come incidenza percentuale (0,8% vs 0,2%; 1,3 vs 0,3 eventi per 100 persone-anno). Questi risultati hanno portato all'inserimento nelle sezioni 4.4 e 4.8 dei seguenti paragrafi: "Il trattamento con febuxostat non è raccomandato nei pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco congestizio". "È stata osservata un'incidenza numericamente maggiore di eventi cardiovascolari segnalati dal ricercatore nel gruppo trattato con febuxostat rispetto a quello trattato con allopurinolo negli studi registrativi di Fase III (1,3 vs 0,3 eventi per 100 anni-paziente) e negli studi d'estensione a lungo termine (1,4 vs 0,7 eventi per 100 anni-paziente), sebbene non sia stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa e non sia stata stabilita alcuna relazione causale con febuxostat. I fattori di rischio individuati per questi pazienti consistevano in una anamnesi di malattia aterosclerotica e/o di infarto miocardico, oppure di scompenso cardiaco congestizio."

Rari casi di gravi reazioni di ipersensibilità a febuxostat, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e reazioni anafilattiche/shock, si sono verificati nell'esperienza post-marketing. La sindrome di Stevens-Johnson è

caratterizzata da eruzioni cutanee progressive associate a vescicole o lesioni della mucosa e irritazione agli occhi. Reazioni di ipersensibilità a febuxostat possono essere associate ai seguenti sintomi: reazioni cutanee caratterizzate da eruzione maculopapulare infiltrata, rash generalizzati o esfoliativi, ma anche lesioni cutanee, edema facciale, febbre, alterazioni ematologiche quali trombocitopenia, e coinvolgimento singolo o multiplo di organi (fegato e reni, inclusa nefrite tubulo-interstiziale). Attacchi acuti di gotta sono stati comunemente osservati subito dopo l'inizio del trattamento e durante i primi mesi. Successivamente, la frequenza di riacutizzazione della gotta diminuisce in modo dipendente dal tempo. E'raccomandata la profilassi degli attacchi acuti di gotta.

In sintesi:

* per quanto riguarda l'efficacia:

i limiti metodologici presenti negli studi registrativi, sono presenti anche nello studio CONFIRMS che impone un braccio a dose fissa di allopurinolo 300 mg, imponendo quindi un dosaggio subottimale di questo farmaco ai pazienti che con tale dose non raggiungono il target rappresentato da livelli sierici urato ≤ 6 mg/dl.

* per quanto riguarda la sicurezza:

lo studio CARES che valuta la sicurezza CV di febuxostat a lungo termine rispetto ad allopurinolo ed è l'unico studio che consente l'utilizzo di quest'ultimo ad un dosaggio superiore al sub-ottimale, terminerà nel 2018.

10 Costi del trattamento richiesto e confronto con i costi del trattamento standard

Farmaco	Classe	Posologia	Costo €
Adenuric 80mg 28 cpr	A con nota AIFA 91	1 cpr/die	44,66 27,06 (ex factory) = 0,97 a cpr
Adenuric 120mg 28 cpr	A con nota AIFA 91	1 cpr/die se i valori sierici di acido urico sono > 6 mg/dL (357 μ mol/L) dopo 2-4 settimane di trattamento con il dosaggio inferiore.	44,66 27,06 (ex factory) = 0,97 a cpr
Allopurinolo 100mg 50 cpr / 300mg 30 cpr	A	100 mg cpr: da 2 a 8 compresse al giorno, secondo prescrizione medica, dopo i pasti. 300 mg compresse: 1-2 compresse al giorno, secondo prescrizione medica, dopo i pasti. È consigliabile iniziare il trattamento con una dose bassa di allopurinolo (100 mg/die) ed aumentare via via il dosaggio (di 100 mg/die settimanali) sino a raggiungere un'uricemia di 6 mg/100 ml, rimanendo nei limiti della dose massima consigliata (800 mg/die).	2,07/2,26 = 0,04/0,08 a cpr

Dati di consumo e spesa AVEC (fonte flusso AFT 1° semestre 2013 e proiezione 12 mesi):

Il consumo in convenzionata (DDD) di febuxostat è aumentato nel 1° semestre 2013 nelle Aziende USL di Bologna, Imola e Ferrara rispettivamente del 34%, 23% e 54%.

Il costo del trattamento DDD con febuxostat risulta 13 volte superiore a quello con allopurinolo.

1° semestre 2013								
Farmaco	DDDBO	€ BO	DDD IMOLA	€ IM	DDD FE	€ FE	DDD AVEC	€ AVEC
Allopurinolo	1.297.883	152.494	255.325	28.684	530.263	64.792	2.083.471	245.970
Febuxostat	105.658	163.545	12.530	19.338	32.186	49.796	150.374	232.679

1° semestre 2013			
Farmaco	DDD/euro	DDD RER	Euro RER
Allopurinolo	0.12	6.742.140	778.785
Febuxostat	1.55	390.950	601.302

Farmaco	1° semestre 2013		Proiezione anno 2013	
	DDD AVEC	€ AVEC	DDD AVEC	€ AVEC
Allopurinolo	2.083.471	245.970	4.166.942	491.940
Febuxostat	150.374	232.679	300.748	465.358

11 Previsione del numero di pazienti da trattare con il farmaco proposto: circa 500 pazienti/anno

12 DOCUMENTI DA ALLEGARE ALLA RICHIESTA IN COPIA:

- 1) **scheda tecnica del prodotto**
- 2) **elenco letteratura disponibile/citata (solo studi clinici controllati, condotti secondo validi criteri metodologici)**

Bibliografia:

- Nota AIFA 91
- Becker et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R63
- Jackson et al. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age BMC Geriatrics 2012, 12:11
- Johnson R.J. et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? NDT March 29, 2013
- White W.B. Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Comorbidities Am Heart J 2012;164:14-20 (Studio CARES)
- Francisca Sivera et al. Multinational evidence-based recommendation for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of broad panel of rheumatologists in the 3e initiative Ann Rheum Dis published online July 18, 2013
- "Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulla gestione della gotta" Reumatismo, 2013; 65 (1):5-24.

13 Proposta parere:

Tenuto conto delle ulteriori evidenze di letteratura pubblicate dal 2011 al 2013, del costituendo gruppo nefrologico a livello regionale e dell'analisi condotta, la CF AVEC decide di inviare la presente valutazione in Regione per i seguiti di competenza e, nel caso di eventuale inserimento in PTR, esclusivamente nel rispetto delle limitazioni previste dalla Nota AIFA 91.

RICHIEDENTI:

- U.O. Nefrologia, Dialisi e Trapianti – AOSP BO
- U.O. Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie nefrologiche – AOSP BO
- U.O. Medicina Interna – Ospedale Bazzano – AUSL di Bologna

DATA DELLA RICHIESTA: maggio e luglio 2013

Allegato 1: Tabella PICO delle evidenze

Referenza (1° autore, rivista, anno)	Popolazione (pazienti, caratteristiche al baseline, tab 1)	Intervento (farmaco in studio)	Controllo	Outcomes (esiti valutati, primari e secondari)	Tempo (durata dello studio)	Risultati
Becker et al. The urate lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hiperuricemia of gout: the confirms trial. <i>Arthritis, research and therapy</i> 2010, 12:R63. CONFIRM study	2269 pazienti randomizzati di età dai 18-85 anni (livelli di urato \geq di 8.0 mg/dl)	Febuxostat 40 mg o 80 mg	Allopurinolo 200 mg o 300 mg in base alla funzionalità renale	<u>End-point primario di efficacia:</u> percentuale di pz nei quali i livelli di acido urico sierico risulta $<$ 6,0 mg/dL alla visita finale. Un altro importante obiettivo di questo studio era di valutare l'efficacia di febuxostat 40 mg nel diminuire i livelli di urato, quindi, questo gruppo di trattamento è stato confrontato con il gruppo allopurinolo per quanto riguarda la non-inferiorità (limite di inferiorità del 95%). Se veniva dimostrata la non inferiorità di febuxostat 40 mg si testava la sua superiorità utilizzando il test di Fisher Confronti di	6 mesi	<u>Outcome primario:</u> Le % di soggetti che hanno raggiunto un valore di uricemia finale $<$ 6,0 mg / dl, sono stati 45,2%, 67,1%, e 42,1% nel febuxostat 40 mg, 80 mg, e allopurinolo, rispettivamente. Il febuxostat 40 mg è risultato non inferiore all' allopurinolo nel diminuire i livelli di urato sierici: ma la differenza nella risposta tra i due gruppi (3,1%, 95% CI: -1,9% a 8,1%) non è stata significativa. <u>Outcome secondario:</u> Tra i soggetti con una lieve o moderata insufficienza renale, il tasso di risposta del gruppo febuxostat 80 mg (71,6%, 360/503) ha significativamente superato quello osservato con febuxostat 40 mg (49,7%; 238/479) e allopurinolo (42,3%; 212/501). <u>Eventi avversi e sicurezza:</u> Eventi avversi sono stati riportati dal 56% dei soggetti (1.272 / 2.269) e la frequenza è stata simile tra i diversi gruppi La maggior parte degli eventi avversi sono stati lievi o moderati. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati: infezioni delle alte vie respiratorie, rash

				<p>efficacia sono stati anche fatti tra febuxostat 80 mg a allopurinolo.</p> <p><u>End-point secondario di efficacia:</u></p> <p>la percentuale di soggetti con insufficienza renale lieve o moderata e uricemia finale <6.0 mg / dL, e la percentuale di soggetti con uricemia <6,0 mg / dl, <5,0 mg / dl e <4,0 mg / dl a ogni visita.</p>	<p>cutanei, diarrea, dolori legati all'apparato muscolo-scheletrico e al tessuto connettivo.</p> <table border="1"> <caption>Table 3: Adverse events</caption> <thead> <tr> <th></th> <th>Febuxostat 40 mg daily N = 757</th> <th>Febuxostat 80 mg daily N = 756 n (%)</th> <th>Allopurinol 200/300 mg daily N = 756</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total Subjects with ≥ 1 AE</td> <td>429 (56.7)</td> <td>410 (54.2)</td> <td>433 (57.3)</td> </tr> <tr> <td>Total Subjects with ≥ 1 Serious AE</td> <td>19 (2.5)</td> <td>28 (3.7)</td> <td>31 (4.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Most Frequently (≥ 5%) Reported AEs</td> </tr> <tr> <td>Upper Respiratory Tract Infections</td> <td>71 (9.4)</td> <td>53 (7.0)</td> <td>57 (7.5)</td> </tr> <tr> <td>Liver Function Analysis</td> <td>63 (8.3)</td> <td>52 (6.9)</td> <td>50 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>44 (5.8)</td> <td>42 (5.6)</td> <td>55 (7.3)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>45 (5.9)</td> <td>47 (6.2)</td> <td>57 (7.5)</td> </tr> <tr> <td>Musculoskeletal and Connective Tissue Signs and Symptoms NEC</td> <td>43 (5.7)</td> <td>38 (5.0)</td> <td>32 (4.2)</td> </tr> </tbody> </table>		Febuxostat 40 mg daily N = 757	Febuxostat 80 mg daily N = 756 n (%)	Allopurinol 200/300 mg daily N = 756	Total Subjects with ≥ 1 AE	429 (56.7)	410 (54.2)	433 (57.3)	Total Subjects with ≥ 1 Serious AE	19 (2.5)	28 (3.7)	31 (4.1)	Most Frequently (≥ 5%) Reported AEs				Upper Respiratory Tract Infections	71 (9.4)	53 (7.0)	57 (7.5)	Liver Function Analysis	63 (8.3)	52 (6.9)	50 (6.6)	Rash	44 (5.8)	42 (5.6)	55 (7.3)	Diarrhea	45 (5.9)	47 (6.2)	57 (7.5)	Musculoskeletal and Connective Tissue Signs and Symptoms NEC	43 (5.7)	38 (5.0)	32 (4.2)
	Febuxostat 40 mg daily N = 757	Febuxostat 80 mg daily N = 756 n (%)	Allopurinol 200/300 mg daily N = 756																																						
Total Subjects with ≥ 1 AE	429 (56.7)	410 (54.2)	433 (57.3)																																						
Total Subjects with ≥ 1 Serious AE	19 (2.5)	28 (3.7)	31 (4.1)																																						
Most Frequently (≥ 5%) Reported AEs																																									
Upper Respiratory Tract Infections	71 (9.4)	53 (7.0)	57 (7.5)																																						
Liver Function Analysis	63 (8.3)	52 (6.9)	50 (6.6)																																						
Rash	44 (5.8)	42 (5.6)	55 (7.3)																																						
Diarrhea	45 (5.9)	47 (6.2)	57 (7.5)																																						
Musculoskeletal and Connective Tissue Signs and Symptoms NEC	43 (5.7)	38 (5.0)	32 (4.2)																																						

